

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/35679
A61K 31/485, 47/02, 47/06	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. August 1998 (20.08.98
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1998 (		RO, RU, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH
(30) Prioritätsdaten: 197 05 537.0 14. Februar 1997 (14.02.97) (71) Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT		Veröffentlicht  Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassene Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderunge
Salzufer 16, D-10587 Berlin (DE).  (72) Erfinder: RAFFELSBERGER, Bernd; Weiher D-79194 Gundelfingen (DE).	weg 8	eintreffen.
(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Pat Mooswaldallee I, D-79090 Freiburg (DE).	entwese	en,
	•	
-		
(54) Title: STABILIZATION OF NALOXONHYDROC	HLORI	D
(54) Bezeichnung: STABILISIERUNG VON NALOXON	NHYDI	ROCHLORID
(57) Abstract		
The invention relates to a method of stabilizing nalo- by means of suitable stabilizers, specially sulfur dioxide a		d salts thereof by preventing dimerization of naloxone to 2,2'-dinaloxon urn sulfite.
(57) Zusammenfassung		
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisien des Naloxons zu 2,2'-Dinaloxon mittels geeigneter Stabili	ung vor isatoren	n Naloxon und von dessen Salzen durch Verhinderung der Dimersierun , insbesondere Schwefeldioxid und Natriumsulfit.
		•

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	. Albanien	ES ·	Spanien	LS	Lesotho	Sī	Slowenien
AN		FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AL	J Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GB	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan .
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Paso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin .	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	ΠL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CO	Kongo	KB	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CF	I Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawico
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CN	A Kamerun		Korea	PL	Polen		
C	l China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CL	) Kuba '	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Locia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	u	Liechtenstein	SD	Sudan		
DF	C Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
BE	Bstland .	LR	Liberia	SG	Singapur		

PCT/EP98/00556

#### Stabilisierung von Naloxonhydrochlorid

#### **BESCHREIBUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon in Lösungen, besonders in sauren
wässrigen Lösungen, sowie in festen oder halbfesten Stoffgemischen, insbesondere Arzneimitteln. Die Erfindung betrifft weiterhin Stoffgemische, insbesondere Arzneimittelformen, welche einen Stabilisator enthalten, der die Dimerisierung des Naloxons zu Bisnaloxon verhindert.

Naloxon, {(-)12-allyl-7,7a,8,9-tetrahydro-7,3a-dihydroxy-4aH-8,9c-iminoethanophenathro[4,5-bcd]furan-5,6H-on} ist ein Morphinantagonist (Narcanti®) der Formel

aus der Gruppe der Phenanthrenalkaloide.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß Naloxon und seine
Salze wie z.B das Hydrochlorid ziemlich stabile Verbindungen sind, die auch in sauren Lösungen und unter dem Einfluß von Radikalbildnern wie z.B. Sauerstoff keiner nennenswer-

15

25

ten Zersetzung (Oxidation, Dimerisierung, Umlagerung etc.) unterliegen.

Neuere Langzeituntersuchungen haben jedoch gezeigt, daß Naloxon, im Gegensatz zur etablierten Ansicht der Fachwelt, ein Stoff ist, der unter ungünstigen Bedingungen z.B. solche, die die Radikalbildung unterstützen, insbesondere zu unerwünschten intramolekularen Reaktionen neigt, aber auch mit Begleitstoffen reagieren kann. Der chemische Ablauf dieser Reaktionen ist noch nicht genauer untersucht, so daß deren Verhinderung sich vorerst auf empirische Ansätze und Versuche stützen muß.

Es wird derzeit angenommen, daß sich in einer selektiv verlaufenden Reaktion gemäß Formelschema I dimere Naloxonderivate und hierbei insbesondere das 2,2'-Bisnaloxon bilden. Diese Reaktion wird nach unveröffentlichten Untersuchungen durch in der Lösung zusätzlich anwesende, stickstoffhaltige organische Verbindungen begünstigt. Ausgelöst wird diese Dimerisierung wahrscheinlich durch oxidierend wirkende Stoffe und/oder Radikale, die in geringen Mengen immer vorhanden sind. Die spontan und selektiv verlaufende Bildung von Bisnaloxon ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und ist speziell in wäßriger, saurer Lösung überraschend, da die Bildung dimerer Verbindungen verwandter Substanzklassen in der Regel ziemlich drastische Reaktionsbedingungen und alkalisches Milieu erfordert, bzw. die Anwendung von stark oxidierend wirkenden Enzymen verlangt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die unerwünschte intramolekulare Umsetzung zu Bisnaloxon, aber auch die intermolekularen Reaktionen des Naloxons mit Begleitstof30 fen, zu verhindern und somit das Naloxon und dessen Salze insbesondere als Wirkstoff in festen und flüssigen Arzneimittelformen wirksam zu stabilisieren.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurden zunächst Modellreaktionen entwickelt, die (ebenso wie die spontan ablaufende Dimerisierung von Naloxon) zu Bisnaloxon führen. Im Gegensatz zur spontan ablaufenden Dimerisierung, die unter Stressbedingungen in der Regel nach Ablauf von einigen Wochen beobachtet werden kann, sollten diese Modellreaktionen im Zeitrahmen von einigen Stunden bis Tagen in gleicher Weise ablaufen. In einem zweiten Schritt wurde dann untersucht auf welche Weise die induzierten Nebenreaktionen möglichst quantitativ unterdrückt werden können.

Als geeignete Modellreaktionen haben sich das mehrstündige Erhitzen von salzsauren Naloxonhydrochloridlösungen auf 70°C, die Oxidation der Lösung mit einer verdünnten Kaliumpermanganatlösung im sauren Bereich, die Oxidation mit einer Aufschlämmung von Eisen(III)oxid in salzsaurer Lösung, das Erhitzen der Lösung in Gegenwart von Azobisisobutyronitril, sowie das Bestrahlen einer azobisisobutyronitrilhaltigen Naloxonhydrochloridlösung mit intensivem Tageslicht erwiesen. Alle Reaktionen führten zunächst sehr selektiv zur Bildung von Bisnaloxon in Mengen von ca. 5 – 10%, die Bestrahlung der Lösung ergab bis zu 40% Bisnaloxon. Bei längerer Dauer der Reaktion und unter drastischeren Bedingungen traten dann naturgemäß auch andere Umwandlungsprodukte des Naloxonhydrochlorids auf.

Im Rahmen der umfangreichen Untersuchungen wurde die inhibierende Wirkung einer ganzen Reihe von Substanzen geprüft. Diese Substanzen wurden naloxonhydrochloridhaltigen Lösungen in definierten Mengen zugesetzt und die jeweils erhaltenen Mischungen einer oder mehreren Modellreaktionen unterworfen.

Zunächst wurden typische Radikalfänger bzw. Antioxidantien eingesetzt. Die Wirksamkeit der Inhibitoren wurde anhand der verzögerten bzw. nicht beobachteten Bildung von Bisna-

loxon getestet. Zur Quantifizierung von Bisnaloxon in naloxonhydrochloridhaltigen Lösungen wurden speziell hierfür geeignete HPLC-Methoden und HPTLC-Methoden entwickelt.

Als überraschend bereits in äußerst geringen Konzentrationen als Stabilisatoren wirksam erwiesen sich Antioxidantien wie Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit,
Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslichen Derivate wie z. B.
Tocofersolan® oder Tocopherolacetat. Aber auch Sulfite,
Bisulfite und Hydrogensulfite von Kalium-, Calcium und
anderen Metallen zeigen eine gute, die Dimerisierung
inhibierende Wirkung.

Erstaunlicherweise waren aber auch Verbindungen wirksam,

deren antioxidative und Radikalfängerwirkung sonst kaum zum Tragen kommt oder überhaupt nicht bekannt ist: 15 PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, wie Ameisen-, Essig-, und Propionsäure, Fruchtsäuren, wie z.B. Apfel-, Fumar-, Milch-, Citronen-, und Weinsäure, aber auch Phosphorsäuren wie z.B. Orthophosphorsäure, Sorbin- und 20 Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, wie z.B. Phenol, Hydrochinon oder Kresol, Äthylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsäure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, 25 Kephaline, B, B'-Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenylderivate. Schwach inhibierend sind Salze der Salpeter- und

Durch Zugabe der angegebenen Inhibitoren in den geeigneten Konzentrationen, die sich mittels der beschriebenen Kurztests für die jeweilige Zusammensetzung rasch und zuverlässig feststellen lassen, läßt sich Naloxon insbesondere

salpetrigen Säure.

in Arzneimitteln, die weitere Hilfs- und Wirkstoffe enthalten, hervorragend und sicher stabilisieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon und von dessen Salzen, insbesondere in flüssigen oder festen Arzneimittelformen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen organischen oder anorganischen Stabilisator in einer Menge zugibt, welche die Dimerisierung des Naloxons zu Bisnaloxon verhindert. In der Regel reicht von den oben beschriebenen Stabilisatoren eine Menge von 0.001 bis 1 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmasse des Naloxon-Stoffgemisches, aus. Besonders bevorzugte Stabilisatoren sind Schwefeldioxid, bzw. schweflige Säure und deren pharmakologisch verträgliche Salze, insbesondere deren Alkali- oder Erdalkalisalze.

15 Bei vorzugsweise wässrigen Lösungen wird der Stabilisator möglichst in wasserlöslicher Form z.B. als Salz zugegeben. In festen oder halbfesten Arzneimittelformen sollte der Stabilisator fein dispergiert werden, um sicherzustellen, dass er in möglichst enger Verbindung mit dem Naloxon seine Schutzwirkung voll entfalten kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelformen enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelformen einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer Konzentration von 0.001 bis 5 Gew%, bevorzugt 0.001 bis 1 Gew.%, besonders bevorzugt 0,01 bis 0.5 Gew% bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthalten.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert. Sie sollen die vorliegende Erfindung jedoch in keiner Weise einschränken.

6

## Beispiel 1

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen bei 40°C gelagert. Diese Lagertemperatur entspricht der in den ICH-Richtlinien zur Stabilitätsprüfung von Arzneimitteln vorgeschriebenen Temperatur für Streßstabilitätsprüfungen. Nach 15 Tagen bzw. 2 Monaten wird der Bisnaloxongehalt der Lösung mittels HPLC bestimmt. Figur 2 zeigt, daß der Bisnaloxongehalt von <0.01% in der Ausgangslösung nach 2 Monaten auf 0.2% angestiegen ist.

## Beispiel 2

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird in einem verschlossenen Glasfläschchen auf 70°C erwärmt und die Bildung von Bisnaloxon mittels HPLC über mehrere Tage gemessen. Figur 2 zeigt, daß der Gehalt an Bisnaloxon innerhalb von 9 Tagen auf ca. 3 %, bezogen auf eingesetztes Naloxon, ansteigt.

#### Beispiel 3

61,15 mg Naloxonhydrochlorid werden in 10 ml destilliertem
20 Wasser gelöst. Man setzt der Lösung a) 0,8 mg
Eisen(III)oxid zu (Reihe 1), einer in gleicher Weise
bereiteten Naloxonhydrochloridlösung in Wasser setzt man b)
0,8 mg Azobisisobutyronitril (AIBN) (Reihe 2) und einer
weiteren Lösung c) 0,85 mg Kaliumpermanganat (Reihe 3) zu.
25 Die Lösungen werden in verschlossenen Glasfläschchen gelagert. Die Lösungen a) und c) werden bei Raumtemperatur
gelagert, Lösung b) wird auch bei Raumtemperatur gelagert,
zusätzlich wird die Lösung aber in einem Lichtschrank mit
tageslichtähnlichem Licht bestrahlt. Figur 3 zeigt, daß
30 sich in allen Lösungen beträchtliche Mengen von Bisnaloxon
bilden.

## Beispiel 4

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zur Lösung A werden 10,1 mg Ascorbinsäure, zur Lösung B 9,8 mg Natriumsulfit, zur Lösung C 9,5 mg Natriumbisulfit und zur Lösung D 20,6 mg Tocopherolacetat zugegeben. Die Lösungen werden in verschlossene Glasfläschchen abgefüllt und wie im Beipiel 2 beschrieben mehrere Tage auf 70°C erwärmt. Mittels chromatographischer Methoden wird die Bildung von 10 Bisnaloxon bestimmt. Figur 4 zeigt, daß die genannten Substanzen alle einen inhibierenden Effekt besitzen. Möglicherweise ist dieser bei der Ascorbinsäure aufgrund der bekannten pH- und Temperaturlabilität der Substanz hier weniger ausgeprägt als bei den anderen verwendeten Verbin-15 dungen.

Dieses Beispiel belegt, daß die vorgeschlagenen Stoffe in der Lage sind, die Bildung von Bisnaloxon in sauren Naloxonhydrochloridlösungen zu verhindern.

#### Beispiel 5

20 Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 beschrieben, her. Zu den Lösungen setzt man jeweils soviel Natriumbisulfit zu, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gewå Bisulfit (=Lösung E), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung F), 0,1 Gew% 25 Bisulfit (=Lösung G) und 1 Gew% Bisulfit (=Lösung H) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 3 unter c) genannten Modellreaktion, d.h. der Oxidation mit geringen Mengen Kaliumpermanganat bei Raumtemperatur. Figur 5 zeigt, daß in Abhängigkeit von der Bisulfitkonzentration 30 ein unterschiedlich stark ausgeprägter inhibierender Effekt nachweisbar ist. Bisulfitkonzentrationen um und unter 0,01 % inhibieren in dieser Modellreaktion nur schwach bis gar nicht, über 0,01 % dagegen deutlich.

ጸ

### Beispiel 6

Man stellt vier Lösungen von Naloxonhydrochlorid in destilliertem Wasser, wie im Beispiel 1 genannt, her. Zu den Lösungen gibt man jeweils soviel Natriumbisulfit, daß daraus Lösungen resultieren, die 0,001 Gew% Bisulfit (=Lösung I), 0,01 Gew% Bisulfit (=Lösung K), 0,1 Gew% Bisulfit (=Lösung M) enthalten. Man unterwirft diese Lösungen der im Beispiel 2 beschriebenen Modellreaktion, d.h. erwärmt die Lösungen über mehrere Tage auf 70°C. Figur 6 zeigt, daß bei allen Bisulfitkonzentrationen ein inhibierender Effekt nachweisbar ist, der je nach Bisulfitkonzentration unterschiedlich stark ausgeprägt, aber in jedem Fall nachweisbar ist.

#### **PATENTANSPRÜCHE**

- 1. Verfahren zur Stabilisierung von Naloxon und von dessen Salzen insbesondere in flüssigen oder festen Arzneimittelformen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen organischen oder anorganischen Stabilisator in einer Menge zugibt, welche die Dimerisierung des Naloxons zu 2,2 -Dinaloxon inhibiert.
- 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisator mindestens eine Verbindung aus 10 der Gruppe: Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslicher Derivate wie z. B. Tocofersolan® oder Tocopherolacetat, Sulfite, 15 Bisulfite und Hydrogensulfite von Alkali- Erdalkaliund anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren, Phosphorsäuren, Sorbin- und Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, 20 Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Athylendiamintetraessigsäure und deren Salze, Citraconsaure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline, 25 ß,ß'-Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenylderivate gewählt wird.
  - 3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew% bezogen auf die Gesamtmasse eingesetzt wird.
  - 4. Feste, halbfeste oder flüssige Arzneimittelform enthaltend Naloxon oder ein pharmakologisch annehmbares

Salz des Naloxons, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelform mindestens einen die Dimerisierung des Naloxons verhindernden Stabilisator in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew%, bezogen auf die Gesamtmasse des Stoffgemisches enthält.

- 5. Arzneimittelform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.% enthält.
- 6. Arzneimittelformen gemäß Anspruch 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese mindestens einen Stabilisator in einer Menge 0,01 bis 0.5 Gew% enthält.
  - 7. Verwendung von mindestens einer Substanz aus der Gruppe:
- Schwefeldioxid, Natriumsulfit, Natriumbisulfit, 15 Ascorbinsäure und deren Derivate und Tocopherol sowie dessen wasser- und fettlöslicher Derivate wie z. B. Tocofersolan® oder Tocopherolacetat, Sulfite, Bisulfite und Hydrogensulfite von Alkali- Erdalkaliund anderen Metallen, PHB-Ester, BHA, BHT, Gallate 20 sowie niedere Fettsäuren, Fruchtsäuren, Phosphorsäuren, Sorbin- und Benzoesäure sowie deren Salze, Ester, Derivate und isomere Verbindungen, Ascorbylpalmitat, Lecithine, ein- und mehrfach hydroxylierte Benzolabkömmlinge, Äthylendiamintetraessigsäure und deren 25 Salze, Citraconsaure, Cystein, L-Cystin, Conidendrine, Diäthylcarbonate, Methylendioxyphenole, Kephaline, B, B`-Dithiopropionsäure, Biphenyl und andere Phenylderivate zur Verhinderung der Dimerisierung von

Naloxon.

# Formelschema 1

Bildung von 2,2'-Bisnaloxon aus Naloxon in wäßrigen, sauren Lösungen

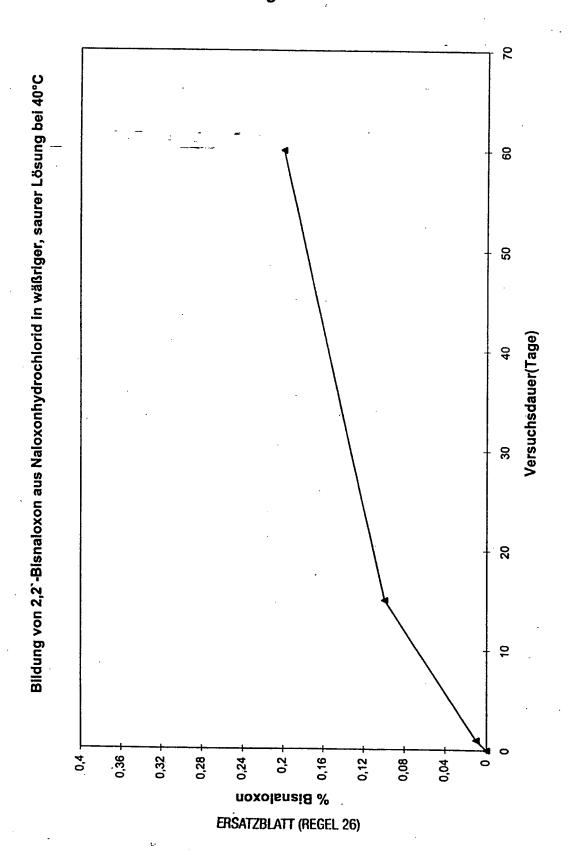
OH

OH

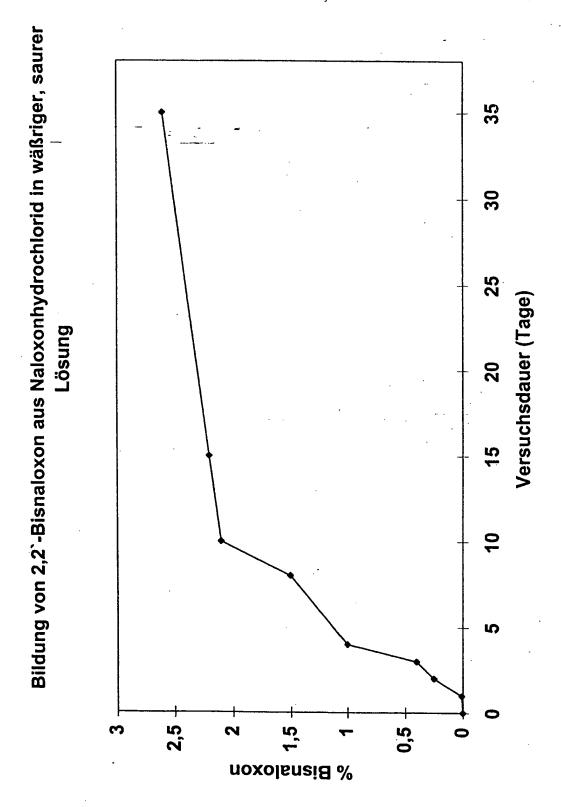
$$CH_2$$
-CH=CH<sub>2</sub>
 $CH_2$ -CH=CH<sub>2</sub>
 $OH$ 
 $OH$ 

2,2'-Bisnaloxon

2/7 **Figur 2** 

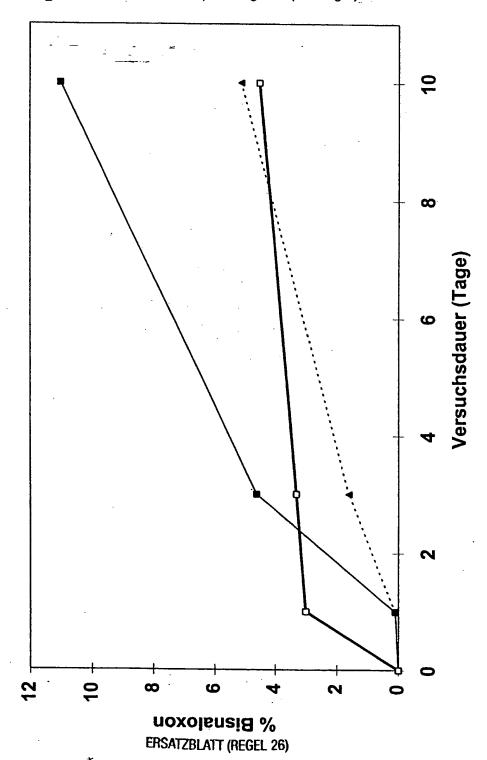


3/7 Figur 2a



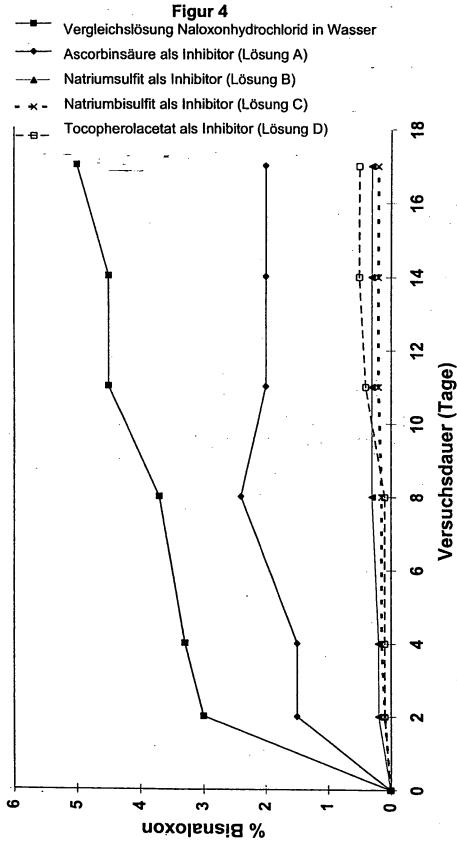
Figur 3

- ----- Reaktion mit Eisen(III)oxid (Lösung a)
- ---- Reaktion mit AIBN und Licht (Lösung b)
- Reaktion mit Kaliumpermanganat (Lösung c)

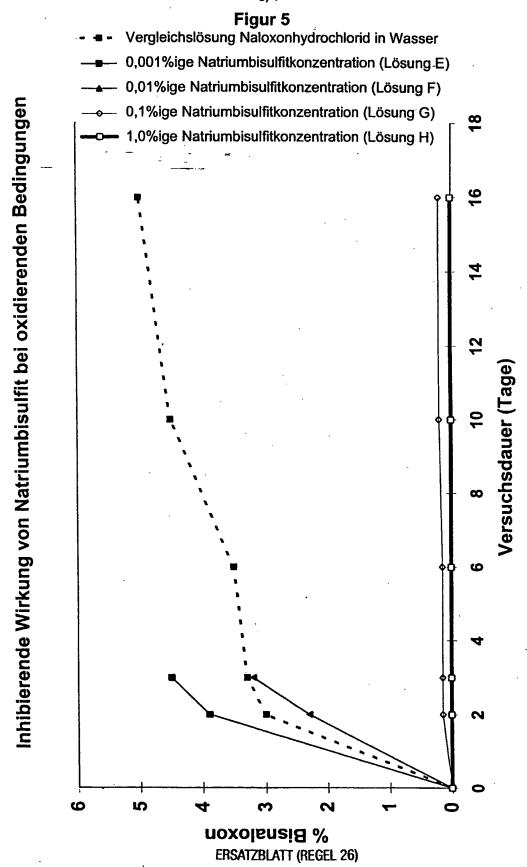


Beispiel 3 - Modellreaktionen

5/7 Figur (

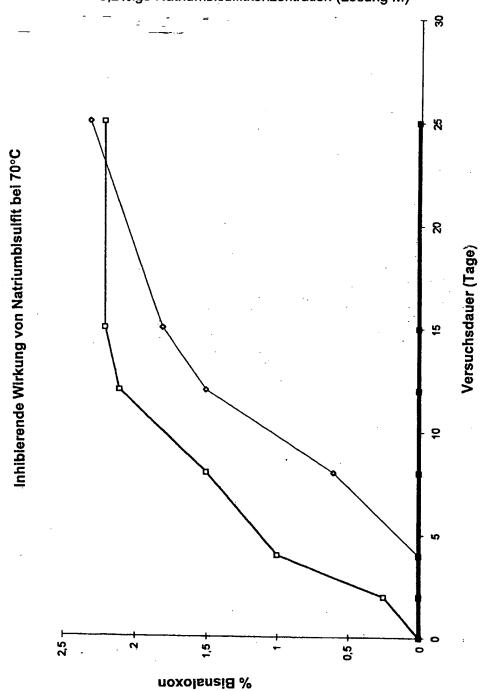


**ERSATZBLATT (REGEL 26)** 



Figur 6

- \_\_ Vergleichslösung Naloxonhydrochlorid in Wasser
- 0,001%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung I)
- 0,01%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung K)
- 0,1%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung L)
- 0,2%ige Natriumbisulfitkonzentration (Lösung M)



**ERSATZBLATT (REGEL 26)** 

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ational Application No PCT/FP 98/00556

		1 101/61 90/	, 00550
A. CLASS IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/485 A61K47/02 A61K47/06		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
	SEARCHED		
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed by classification symbols)		
1100	A61K		
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that such document	s are included in the fields sea	rched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data base and, where	practical, search terms used)	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	3	Relevant to claim No.
X	DE 44 23 850 A (LABTEC GMBH) 11 January 1996	·	1-7
	see page 2, line 39 - page 3, line 30		
χ	DATABASE WPI		4-6
	Section Ch, Week 9550 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-390229		1
	XP002067438 & JP 07 267 862 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 17 October 1995	:	
	see abstract		
	-/·		
	,	1	
		Ì	
	·	•	
X Furti	ner documents are listed in the continuation of box C. X Pate	nt family members are listed in	annex.
° Special ca	legories of cited documents :		1
"A" docume consid	ort defining the general state of the art which is not cited to use of particular relevance cited to use of particular relevance.	ment published after the interry of date and not in conflict with t inderstand the principle or the	he application but
"E" earlier d	locument but published on or after the international invention at a document ate	of particular relevance; the ck	almed invention
"L" docume which i	nt which may throw doubts on priority claim(s) or Involve a carnot be is cited to establish the publication date of another a proper special reason (as execution)	e considered novel or cannot to in inventive step when the doc of particular relevance; the cli	pe considered to ument is taken alone aimed invention
	ont reterring to an oral disclosure, use, exhibition or documen	e considered to involve an inventil is combined with one or mor	e other such docu-
*P* docume	on published prior to the international filling date but in the art	uch combination being obvious	s to a person skilled
Date of the a	achiel completion of the lateractic and	ailing of the international search	
9	June_1998 03	/07/1998	
Name and m	nating address of the ISA Authorize European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	d officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Tv - 31 651 opp - 4	egert. K	

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. stional Application No PCT/EP 98/00556

	PCT/EP 98	3/00556
C.(Continu	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DINGLEY A.L. ET AL: "Narcan Inhibition of Human Liver Alcohol Dehydrogenase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 131, no. 1, 1985, pages 299-306, XP002067436 see abstract-	4-6
X	HATCH R.C. ET AL: "Effects of Various Known and Potential Cyanide Antagonists and a Glutathione Depletor on Acute Toxicity of Cyanide in Mice" VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, vol. 32, no. 1, 1990, pages 9-16, XP002067437 see page 11; table 1	4-6
Ρ,Χ	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18 September 1997 see page 5 - page 7; example 2 see claims 13,18,19	4-6
	•	
	•	
		1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte .ional Application No PCT/EP 98/00556

Patent document cited in search report	ł <sup>'</sup>	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 4423850	A	11-01-1996	DE EP	59500266 0709088	-	03-07-1997 01-05-1996
WO 9733566	Α	18-09-1997	AU	2059297	Α	01-10-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 98/00556

	THE PERSON OF TH		
A. KLASSI IPK 6	ifizierung des anmeldungsgegenstandes A61K31/485 A61K47/02 A61K47/06	5	,
			,
	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	ilikation und deriPK	
	RCHIERTE GEBIETE rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole	<u> </u>	
IPK 6	A61K		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoffgehörende Veröffen <u>tli</u> chungen, sow 	veit diese unter die recherchierten Geblete f	allen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ame der Datenbank und evtl. verwendete S	uchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	DE 44 23 850 A (LABTEC GMBH) 11.J 1996		1-7
	siehe Seite 2, Zeile 39 - Seite 3 30	, Zeile	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9550 Derwent Publications Ltd., London	, GB;	4–6
	Class A96, AN 95-390229 XP002067438 & JP 07 267 862 A (SEKISUI CHEM I LTD), 17.0ktober 1995 siehe Zusammenfassung	ND CO	
		·/	
	eitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Inehmen	X Siehe Anhang Patentiamilie	
"A" Verött aber "E" älteres	re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist a Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	To Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundellegenden Prinzips Theorie angegeben ist	t worden ist und mit der r zum Verständnis des der oder der ihr zugrundellegenden
"L" Veröffe sche ande	eldedatum veröffentlicht worden ist lentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- inen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer sren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentli erfinderischer Tätigkeit beruhend betr "Y" Veröffentlichung von besonderer Bede	chung nicht als neu oder auf achtet werden utung; die beanspruchte Erfindung
ausg "O" Veröff eine "P" Veröff	pelührt) tentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Bemutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht fentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	kann nicht als äuf erfinderischer Fätigt werden, wenn die Veröffertlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmanr "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	teiner oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und I nahellegend ist
	a Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts
	9.Juni 1998	03/07/1998	
Name und	l Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bedlensteter	
ļ	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni.	Seegert, K	

1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Im. atlonales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00556

		PCI/EP 98	7 00550
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie'	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	nden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DINGLEY A.L. ET AL: "Narcan Inhibition of Human Liver Alcohol Dehydrogenase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 131, Nr. 1, 1985, Seiten 299-306, XP002067436 siehe Zusammenfassung ~		4-6
X	HATCH R.C. ET AL: "Effects of Various Known and Potential Cyanide Antagonists and a Glutathione Depletor on Acute Toxicity of Cyanide in Mice" VETERINARY AND HUMAN TOXICOLOGY, Bd. 32, Nr. 1, 1990, Seiten 9-16, XP002067437 siehe Seite 11; Tabelle 1		4-6
P,X	WO 97 33566 A (ALZA CORP) 18.September 1997 siehe Seite 5 - Seite 7; Beispiel 2 siehe Ansprüche 13,18,19		4-6
			!
	·		
•			
	-	•	

1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Intu .tionales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00556

lm Recherchenberich ingeführtes Patentdokur		Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4423850	A	11-01-1996	DE EP	59500266 D 0709088 A	03-07-1997 01-05-1996
WO 9733566	Α	18-09-1997	AU	2059297 A	01-10-1997

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentlamilie)(Juli 1992)